

30 AUG 2003

17.06.03

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 6月17日  
Date of Application:

出願番号 特願2002-176333  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2002-176333]

出願人 旭メディカル株式会社  
Applicant(s):

REC'D 01 AUG 2003

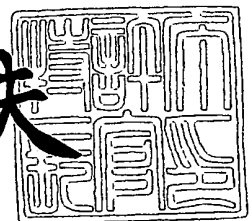
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3056713

【書類名】 特許願

【整理番号】 X14-570

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿

【国際特許分類】 A61M 1/16

【発明者】

【住所又は居所】 大分県大分市大字里 2 1 1 1 番地 2 旭メディカル株式  
会社内

【氏名】 久野 晋

【発明者】

【住所又は居所】 大分県大分市大字里 2 1 1 1 番地 2 旭メディカル株式  
会社内

【氏名】 小野寺 博和

【特許出願人】

【識別番号】 000116806

【氏名又は名称】 旭メディカル株式会社

【代理人】

【識別番号】 100090941

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤野 清也

【選任した代理人】

【識別番号】 100113837

【弁理士】

【氏名又は名称】 吉見 京子

【選任した代理人】

【識別番号】 100076244

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤野 清規

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014834

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

**【書類名】 明細書****【発明の名称】 白血球選択除去フィルター材****【特許請求の範囲】**

**【請求項 1】** 支持体の少なくとも表面にポリマーを保持させてなる、血液より白血球を選択的に除去するためのフィルター材において、ポリマーが、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットと疎水性重合性モノマー由来のユニットよりなる非イオン性ポリマーであって、該疎水性重合性モノマーが、強疎水性重合性モノマーと弱疎水性重合性モノマーとの2種類から構成され、かつ前記ポリマーの溶解度因子 ( $\sigma$  値) が 10.0 以上 11.5 以下、前記ポリマーを保持する支持体の  $\sigma$  値が 7.0 以上 15.0 以下であることを特徴とする白血球選択除去フィルター材。

**【請求項 2】** 疎水性重合性モノマー由来のユニットにおいて、弱疎水性重合性モノマー由来のユニットの占める割合が 5 モル% 以上 50 モル% 以下である請求項 1 に記載の白血球選択除去フィルター材。

**【請求項 3】** 弱疎水性重合性モノマーが、2-ヒドロキシイソブチル(メタ)アクリレートである請求項 1 または 2 に記載の白血球選択除去フィルター材。

**【請求項 4】** フィルター材の形状が織布または不織布であることを特徴とする請求項 1 から 3 の何れかに記載の白血球選択除去フィルター材。

**【請求項 5】** 請求項 1 から 4 の何れかに記載のフィルター材を、少なくとも入口、出口を有する容器に充填した白血球選択除去フィルター。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、白血球を選択的に除去し、赤血球、血小板を通過させる白血球選択除去フィルター材に関する。詳しくは、輸血や体外循環時に、血液中の白血球を選択的に除去する目的に用いられる白血球選択除去フィルター材に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

近年、免疫学、輸血学の進歩に伴い、従来の全血輸血から種々の疾患の治療に必要な成分のみを輸血する成分輸血が行われるようになってきている。成分輸血は輸血による患者への負荷を軽減し、かつ治療効果が高まる優れた輸血療法であり、成分輸血に用いられている各種の血液製剤は献血によって得られた全血を遠心操作で分離して調製される。しかしながら、遠心操作によって分離された血液製剤中には多くの白血球が含まれており、この混入白血球が原因で輸血後副作用が誘発されることが明らかになってきた。輸血後副作用としては、頭痛、吐き気、悪寒、非溶血性発熱反応などの比較的軽微な副作用から、免疫障害をもつ患者に対しては、輸血された白血球が受血者の皮膚、内部器官に致死的影響を与える移植片対宿主反応（GVH）の誘発や、サイトメガロウイルス感染等の白血球中に存在するウイルスによる感染、アロ抗原感作などの重篤な副作用が知られている。このような輸血後副作用を防止するためには、血液製剤に混入している白血球を除去することが有効である。

#### 【0003】

一方、全身性エリトマトーデス、慢性又は悪性関節リウマチ、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、白血病、癌などの治療、或いは移植前の免疫抑制の目的で患者末梢血液から白血球を選択的に除去する技術への要求が高まっている。また、心臓外科分野においても、冠動脈バイパス手術後に灌流する血液より白血球を除去し、活性化白血球による障害作用を軽減する試みがなされている。

#### 【0004】

血液から白血球を除去する方法としては、血液の比重差を利用した遠心分離方法と不織布などの繊維状媒体や三次元網目状連続孔を有するスポンジ状構造物などをフィルター材としたフィルター法の2種に大別されるが、白血球除去効率が良いこと、操作が簡便なこと、コストが低いことの利点からフィルター法が広く用いられている。

#### 【0005】

ところが、上記フィルター材の多くは、疎水性高分子材料よりなるために、同時に他の血液成分、特に有用な血小板の粘着が高く、フィルター材の白血球除去効率と血小板回収効率のバランスをとることが困難であった。再生不良性貧血、

血小板減少性紫斑病、白血病など血小板補給が必要な患者に対しては、白血球を選択的に除去し、血小板は通過させるフィルター材が切望されてきた。

#### 【0006】

血小板を含んだ血液等の水系の液体と接触した場合、材料表面の親水性が高いほど血小板が活性化しにくく、また水と材料との水素結合等により材料表面に水の層ができやすくなり、血小板、疎水性蛋白質の吸着を抑制する利点を有するようになる。従って、材料表面を修飾する目的で様々な親水性ポリマーが開発され、グラフト重合やコーティングによって材料表面に導入することが公知の技術として知られている。その中で、特開 2000-245833 号公報には非イオン性親水性基を有する繊維からなる白血球除去材が開示されている。該フィルター材では水酸基とメトキシジエチレングリコール基を有する親水性ポリマーを表面に被覆することで前出の欠点を解消しているが、被覆を行った場合に懸念される問題点として、親水性ポリマーの溶出がある。このポリマーの水溶液への溶出性は極めて低い、体外循環等の大量血液処理に使用するためには、フィルター材が血液等の水溶液中で長時間接触したときの安定性に関して、より溶出性の低いものが望まれていた。

#### 【0007】

また、特開平 7-25776 号公報には疎水性部分と親水性のポリエチレンオキシド鎖との両方を有するポリマーをコーティングにより導入したフィルター材が示されている。これはポリマー中に疎水性部分を導入することでポリマーの水溶液への溶解度を下げ、溶出物を抑制したフィルター材である。しかし、疎水性と親水性という相反する性質をもつ部分をポリマー分子内に有するために、フィルター材を構成する支持体と接着する疎水性部の作用が弱められ、この技術のみでは血液性能と溶出性のバランスをとることは困難であった。この度、実際に、本発明者らがメチルメタクリレートとポリエチレンオキシド鎖を有するメトキシノエチレングリコールメタクリレートからなるポリマーについて試験したところ、ポリマー溶出による水溶液の白濁を知見した。

#### 【0008】

以上のように、白血球選択除去フィルター材として、高い安全性と優れた血液

性能を共に有する高機能なフィルター材は、未だ得られていないのが現状である。

#### 【0009】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、従来の白血球選択除去フィルター材が水溶液中に溶出しやすいという問題点を有するのを克服し、かつ、ヒト全血から、血小板の損失を極めて少なく抑えつつ、白血球を選択的に効率よく除去することができる白血球選択除去フィルター材を提供することを課題とする。

#### 【0010】

##### 【課題を解決するための手段】

前記課題を解決すべく本発明者らが鋭意検討したところ、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットと疎水性重合性モノマー由来のユニットよりなる非イオン性ポリマーを表面に保持したフィルター材において、前記疎水性重合性モノマーを強疎水性重合性モノマーと弱疎水性重合性モノマーの2種類とし、更に前記ポリマーと前記ポリマーを保持する支持体の溶解度因子を特定範囲に制限することにより、驚くべきことに、溶出物を著しく抑制し、高い白血球除去性能と高い血小板回収性能と兼ね備え、かつ、水溶液中で長時間接触しても安定なフィルター材を提供できることを見出し、本発明を完成するに至った。

#### 【0011】

すなわち、本発明は、血液より白血球を選択的に除去するためのフィルター材であって、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットと疎水性重合性モノマー由来のユニットよりなる非イオン性ポリマーを表面に保持したフィルター材において、前記疎水性重合性モノマーが、強疎水性重合性モノマーと弱疎水性重合性モノマーの2種類から構成され、かつ前記ポリマーの溶解度因子( $\sigma$ 値)が10.0以上11.5以下、前記ポリマーを保持する支持体の $\sigma$ 値が7.0以上15.0以下であることを特徴とする白血球選択除去フィルター材である。

#### 【0012】

疎水性重合性モノマーを強疎水性重合性モノマーと弱疎水性重合性モノマーの2種類の構成とすることで、従来技術と比して極めて高い溶出物抑制効果が得られた理由は定かではないが、弱疎水性重合性モノマー由来のユニットは適度な親水性と疎水性を有するため、ポリアルキレンオキシド鎖とともに血小板、疎水性蛋白質の吸着を抑制する効果を発揮し、同時に強疎水性重合性モノマー由来のユニットとともにポリマーの溶出を抑制したものと考えられる。

また、疎水性と親水性という相反する性質をもつ部分に対し、中間の性質を持つ部分（弱疎水性部）を加えたことにより、その緩衝作用により、フィルター材を構成する支持体と接着する疎水性部分の作用が弱められることなく、十分な接着性が得られたものと考えられる。

#### 【0013】

本発明でいうポリアルキレンオキシド鎖とは、炭素原子数2から4のアルキル鎖と酸素原子が交互に結合した繰り返し構造を言う。例えば、ポリエチレンオキシド鎖、ポリプロピレンオキシド鎖、ポリブチレンオキシド鎖等が挙げられる。ポリマー中のポリアルキレンオキシド鎖は、ポリアルキレンオキシド鎖のもつ優れた血液適合性により、高い血小板粘着抑制効果を示す。本発明に用いられるアルキレンオキシド鎖の繰り返し単位数については、2から10の範囲であることが望ましい。繰り返し単位数が2未満では、十分な血小板粘着抑制効果を得られにくく、繰り返し単位数が10を超えると、フィルター材素材との接着性が低くなり、溶出しやすくなる傾向があるためである。好ましくは、繰り返し単位数が2から6の範囲であり、更に好ましくは繰り返し単位数が2から4の範囲である。

#### 【0014】

前記ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマーとしては、例えば、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシジプロピレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシジプロピレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシトリプロピレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシトリプロピレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシテトラエチ



レングリコール（メタ）アクリレート、メトキシテトラプロピレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシテトラエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシテトラプロピレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシジエチレングリコールビニルエーテル、エトキシジエチレングリコールビニルエーテル、メトキシトリエチレングリコールビニルエーテル、エトキシトリエチレングリコールビニルエーテルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。その中で、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシテトラエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシテトラエチレングリコール（メタ）アクリレート等のポリエチレングリコール鎖を有する（メタ）アクリレートが、高い血小板粘着抑制効果を有することから好ましく用いられる。更に、入手が容易であること、取り扱いやすいことや重合しやすい等の理由により、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレートが最も好ましい。なお、本発明で（メタ）アクリレートというときには、アクリレート及び／またはメタクリレートのことをいう。

#### 【0015】

本発明のポリマーにおいて、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットは8モル%以上45モル%以下を占めることが望ましい。8モル%未満では、ポリマーの親水性が低くなるため、フィルター材表面への血小板の吸着が増加することがあり好ましくない。45モル%を超えるとポリマーの疎水性が低くなるため、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなる。好ましくは、20モル%以上40モル%以下、更に好ましくは25モル%以上35モル%以下である。

#### 【0016】

本発明でいうユニットとは、ポリマー分子中のそれぞれの重合性モノマー由来の繰り返し最小単位を意味する。ユニットについて例示するならば、二重結合が単に開いて付加重合する場合については、 $\text{CH}_2=\text{CXY}$ （X：HまたはH以外の置換基、Y：X以外の置換基）であるビニル化合物の重合性モノマーのユニッ

トとしては繰り返し最小単位となる  $-(CH_2-CXY)-$  である。またポリマーを重縮合にて合成する場合を例示するならば、ポリマーの前駆体の  $A-(R)-B$  ( $R$ : 重合にて脱離しない部分、 $A$ 、 $B$ : 重合にて反応し脱離する部分) から、 $AB$  が脱離して重合する際の繰り返し最小単位となる  $-(R)-$  ユニットとして例示することができる。

#### 【0017】

本発明でいう強疎水性重合性モノマーとは、温度  $20^{\circ}C$  の水における溶解度が  $0\text{ wt}\%$  以上  $3\text{ wt}\%$  未満であり、分子内にポリアルキレンオキシド鎖を含まない重合性モノマーである。ポリマー中の強疎水性重合性モノマー由来のユニットは、ポリマーの水溶液への溶解性を下げ、溶出を抑制する効果があると同時に、高い白血球除去能を発揮させる効果がある。

#### 【0018】

なお、溶解度の測定は、モノマーが固体の場合は、露点法、熱分析法、溶液の起電力や電導度を測定する電気的方法、ガスクロマトグラフィー分析法、トレーサー法等の公知の方法で測定でき、モノマーが液体の場合には、固体と同じ方法でも測定できるが、更に容量法、光散乱法、蒸気圧法等公知の方法によって測定することができる。また、より簡便な方法として、モノマーが水より十分に沸点が高い場合には、モノマーの飽和水溶液から水を蒸発させ、残量の重さを測定する方法により求めることもできる。

#### 【0019】

前記強疎水性重合性モノマーとしては、例えば、スチレン、メチルスチレン、ブチル (メタ) アクリレート、イソブチル (メタ) アクリレート、プロピル (メタ) アクリレート、イソプロピル (メタ) アクリレート、エチル (メタ) アクリレート、メチル (メタ) アクリレート、フェニル (メタ) アクリレート、エチルヘキシル (メタ) アクリレート、酢酸ビニルなどが挙げられる。その中で、ブチル (メタ) アクリレート、イソブチル (メタ) アクリレート、プロピル (メタ) アクリレート、イソプロピル (メタ) アクリレート、エチル (メタ) アクリレート、メチル (メタ) アクリレート等のアルキル (メタ) アクリレートが適度な疎水性を有することや、重合しやすいことから好ましく用いられる。更に、生体に

対する安全性が高い点でメチル（メタ）アクリレートが最も好ましい。

#### 【0020】

本発明のポリマーにおいて、強疎水性重合性モノマー由来のユニットは、30モル%以上90モル%以下を占めることが望ましい。30モル%未満では、ポリマーの疎水性が低くなるため、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなる。90モル%を超えるとポリマーの疎水性が高くなるため、フィルター材表面への血小板の吸着が増加することがあり好ましくない。好ましくは、35モル%以上80モル%以下、更に好ましくは40モル%以上70モル%以下である。

#### 【0021】

本発明でいう弱疎水性重合性モノマーとは、温度20℃の水における溶解度が3wt%以上50wt%未満であり、分子内にポリアルキレンオキシド鎖を含まない重合性モノマーである。ポリマー中の弱疎水性重合性モノマー由来のユニットは適度な親水性と疎水性を有するため、ポリアルキレンオキシド鎖とともに血小板、疎水性蛋白質の吸着を抑制する効果を発揮し、同時に強疎水性重合性モノマー由来のユニットとともにポリマーの溶出を抑制したものと考えられる。前記弱疎水性重合性モノマーとしては、2-ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシイソブチル（メタ）アクリレートなどのアルキルヒドロキシル基を有する重合性モノマーが適度な親水性と疎水性を有する点で好ましく用いられる。さらに適度な親水性を有する点で2-ヒドロキシイソブチル（メタ）アクリレートが最も好ましい。

#### 【0022】

本発明の弱疎水性重合性モノマー由来のユニットは、疎水性重合性モノマー由来のユニットにおいて、5モル%以上50モル%以下を占めることが望ましい。5モル%未満では、上述した親水性と疎水性の付与効果が十分でなく、フィルター材を構成する支持体とポリマーの接着性が低下することがあり好ましくない。50モル%を超えるとポリマーの疎水性が低くなるため、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなる。好ましくは、5モル%以上40モル%以下、更に好ましくは10モル%以上35モル%以下である。

#### 【0023】

なおポリマーの化学組成は、該ポリマーが溶解し、支持体部分が溶解しない適当な溶媒を用いて抽出し、公知の核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル、元素分析等の手段を用いて解析することができる。また、重合体が溶解しない場合には、上記記載の方法に加えて、X線光電子分光分析装置（ESCA）、電子線プローブX線マイクロアナライザー（EPMA）等の公知の表面分析法により解析可能である。

#### 【0024】

本発明のポリマーは、非イオン性であることが必要である。非イオン性とは、血液、体液等の中性pH付近でアニオン化、カチオン化しないことを言い、分子内にカルボン酸基、スルホン酸基、リン酸基、フェノール基等の負荷電を示す官能基、あるいは第1級アミノ基、第2級アミノ基、第3級アミノ基、第4級アンモニウム基、ピリジル基、イミダゾイル基等の正荷電を示す官能基を有さないことを言う。

#### 【0025】

一般的に、負荷電を有する材料表面では血液凝固系の第XII因子が活性化され、凝固系の連鎖反応を惹起するといわれている。また、正荷電を有する材料表面は、細胞表面の負荷電との静電的相互作用により、赤血球、血小板、白血球等の血液細胞を吸着し易くなる傾向をもつ。特公平6-51060公報には、表面を微正荷電とすることで血小板吸着を抑えたまま、白血球をより効率的に除去する技術が開示されているが、大量の血液を処理する場合には、より高い血小板回収性が必要であり、静電的相互作用はないことが望ましい。本発明のポリマーは、荷電を有さない重合性モノマーから構成されていることから、体外循環等の大量血液処理に使用しても、凝固系の活性化が少なく、安定した血小板回収性を達成できる。

#### 【0026】

本発明のポリマーの好ましい重量平均分子量（Mw）の範囲としては5万以上300万以下である。Mwが5万未満の場合、滅菌処理、特に放射線滅菌処理を実施した際にポリマーの分子量が低下し、溶出量が増加するため好ましくない。またMwが300万を超えると、重合の際、安定して製造できない、コーティン

グする際の溶剤への溶解度が低下するなどの懸念があり好ましくない。より好ましくは10万以上200万以下、最も好ましくは20万以上150万以下である。なお、 $M_w$ は種々の公知の方法により求められるが、本発明ではポリメチルメタクリレートを標準とするゲルパーミエーションクロマトグラフィー（以下GPCと略す）測定による値を採用している。

#### 【0027】

本発明のポリマーは、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマーと強疎水性基を有する重合性モノマーと弱疎水性基を有する重合性モノマーの3成分から形成されるが、該ポリマーは、ランダム共重合体、ブロック共重合体のいずれでも良い。ブロック共重合体は、コーティングする際の溶剤への溶解度が低下する傾向が見られたり、また溶液中でミセル形成などのコーティングの均一性を損なう傾向が見られたりするため、ランダム共重合体が好ましい。また、ポリマーの分子鎖の形状としては、コーティングする際の溶剤への溶解度が低下する傾向が見られたり、溶液中でミセル形成などのコーティングの均一性を損なうために、分岐状よりも直鎖状が好ましい。

#### 【0028】

本発明のポリマーの合成方法としては一般的な重合法を用いれば良い。連鎖反応である付加重合（ビニル重合）等を用いても良く、異性化重合、逐次反応である脱離反応、重付加、重縮合、付加重縮合等を用いても良い。ポリマーを重合するにあたって、連鎖伝伝体（chain carrier）としてはラジカル、イオン等を用いれば良い。

#### 【0029】

重合の方式として溶液重合、塊状重合、析出重合、エマルジョン重合等を例示することができ、その中で溶液重合が好ましい。以下に重合方法を例示する。重合溶媒として特級エタノールを用い、窒素雰囲気下、エタノールの沸点以下の一定温度で攪拌を行いながら、各モノマーとジアゾ系開始剤を溶解したエタノール溶液を滴下して反応させる。また安定剤などを適宜加えても構わない。反応の収率はガスクロマトグラフ法などの公知の方法にて測定し確認する。

#### 【0030】

重合反応の生成物は、ポリマー中またはポリマーを含む反応液中に存在する低分子量成分及び未反応物等の不純物を除くために、一般的な化学的精製方法で精製することができる。精製方法を例示すると、不純物を溶かしポリマーを溶かさぬ沈殿溶媒中に注ぎ、沈殿させ濾別、デカンテーション等で沈殿を分ける方法、また必要に応じ、沈殿溶媒より溶解性のやや高い溶剤（沈殿溶媒と溶剤の混合物）にて沈殿を洗い、減圧乾燥にて沈殿を恒量になるまで乾燥し、固形状ポリマーとして得る方法を挙げることができる。

#### 【0031】

本発明の白血球選択除去フィルター材は、前記ポリマーをフィルター材表面に保持することよりなる。「ポリマーを表面に保持する」とは、フィルター材を構成する支持体表面にポリマーが存在し、実質的に被覆していることを言う。フィルター表面にポリマーを保持させる方法は、支持体表面へのコーティングや沈殿不溶化、ポリマーと支持体を成型時に相分離させる方法等公知の方法を用いることができる。この中で、コーティングによる方法が工業的にも容易に行え、性能の安定性にも優れるため最も好ましい。

#### 【0032】

本発明の白血球除去フィルター材におけるポリマーは、血液等の体液と接触するため、水に対する溶解性が極めて低いことが必要である。さらにポリマーの支持体からの剥離を抑制するために、ポリマーと支持体との接着性が高いことが必要である。ポリマーの水に対する溶解性と、ポリマーと支持体の接着性を示す指標としては、J. H. Hildebrand, R. L. Scott "The Solubility of Nonelectrolytes, 3rd Ed." (Dover Pub., New York) に記載されている溶解度因子 (Solubility Parameter) の $\sigma$ 値が利用できる。一般に2つの物質の $\sigma$ 値が近いとき、両者は強い接着性を示し、よく混合する。従って、本発明の白血球選択除去フィルター材におけるポリマーの $\sigma$ 値は、水の $\sigma$ 値（23.3）との差が大きく、支持体の $\sigma$ 値との差が小さいものが望ましい。該ポリマーの $\sigma$ 値の範囲としては、10.0以上11.5以下、該支持体の $\sigma$ 値の範囲としては7.0以上15.0以下であれば、水に対する溶解性が極めて低く、さらに

支持体からポリマーの剥離のないフィルター材を得ることができる。好ましくは、該ポリマーの $\sigma$ 値が10.0以上10.8以下、該支持体の $\sigma$ 値が7.2以上14.5以下であり、更に好ましくは、該ポリマーの $\sigma$ 値が10.0以上10.5以下、該支持体の $\sigma$ 値が7.5以上14.0以下である。

#### 【0033】

なお、 $\sigma$ 値については、前記出典に記載されている(1)式により算出できる

。

$$\sigma = (E/V)^{1/2} \quad \dots (1)$$

ここで、Eは凝集エネルギー (cal mol<sup>-1</sup>) であり、Vはモル体積 (cm<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup>) である。日本接着協会“接着ハンドブック 第2版”(日刊工業新聞社、東京)にはこれまでに測定された溶剤、ポリマーの $\sigma$ 値が記載されているので、これらの値を利用できる。また、(1)式においてEやVが既知でない場合は、篠田耕三「溶液と溶解度」(丸善)に記載されているFedors法により、分子構造式から $\sigma$ 値を算出することができる。

#### 【0034】

本発明の白血球選択除去フィルター材を構成する支持体は、前記 $\sigma$ 値の範囲にあり、血球にダメージを与えにくいものであれば特に制限はなく各種のものを用いることができる。例えば、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリアクリロニトリル、ポリアミド、ポリスチレン、ポリアルキル(メタ)アクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリクロロプレン、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリブタジエン、ブタジエン-アクリロニトリル共重合体、スチレン-ブタジエン共重合体、エチレン-ビニルアルコール共重合体、セルロースジアセテート、エチルセルロース等が挙げられる。好ましくはポリエステル、ポリオレフィンで、特に好ましくはポリエステルである。

#### 【0035】

ポリマーの支持体へのコーティング方法は支持体の細孔を著しく閉塞することなく、かつ支持体表面がある程度の範囲にて均一にコーティングできるものであ

れば特に制限はなく各種の方法を用いることができる。例えば、ポリマーを溶かした溶液に支持体を含浸させる方法、ポリマーを溶かした溶液を支持体に吹き付ける方法、ポリマーを溶かした溶液をグラビアロール等を用い支持体に塗布・転写する方法、などが挙げられるが、本発明のコーティング方法は上記例示に限定されるものではない。この中でもポリマーを溶かした溶液に支持体を含浸させる方法、ポリマーを溶かした溶液をグラビアロール等を用い支持体に塗布・転写する方法は、連続生産性に優れ、コストも低いことより好ましい方法である。

#### 【0036】

コーティングの際のポリマーを溶解する溶剤としては、支持体を著しく溶解させないものであれば特に限定なく種々の溶剤を用いることができ、水及び無機塩を含む水溶液、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ベンゼン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどの硫黄含有溶剤、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類及び上記の複数の溶剤の可溶な範囲での混合物などが挙げられるが、本発明のポリマーを溶解する溶剤は上記例示に限定されるものではない。

#### 【0037】

コーティングの際のポリマーの溶液濃度は0.001重量%以上10重量%未満が好ましい。溶液濃度が0.001重量%未満であると表面にコーティングされるポリマーが少ないため、血小板非粘着性等の十分な生体適合性を得ることが困難となり好ましくない。一方、溶液濃度が10重量%以上の場合、溶液粘度が高くなり取り扱い性が低下するばかりでなく、医療材料の表面性状を大きく変化させる可能性があり、更には、経済的でないため好ましく用いられない。上記の観点より、更に好ましい溶液濃度は0.005重量%以上7重量%未満、最も好ましくは0.01重量%以上5重量%未満である。材料当りのコーティング量は、0.001重量%以上10重量%未満の重量変化であることが好ましい。更に好ましくは、0.005重量%以上7重量%未満、最も好ましくは0.01重量%以上5重量%未満である。



## 【0038】

また、コーティング後の乾燥としては、機械的な圧縮、重力、あるいは空気や窒素などの気体の吹き付けなどで余剰の溶液を除去した後、乾燥気体中または減圧下で常温または加温下で処理するなどの方法を用いることができる。また、ポリマーのコーティング後に熱処理や、 $\gamma$ 線、電子線などの放射線を照射する後加工を施し、支持体と該ポリマーとの接着性を更に強化することもできる。尚、コーティングは支持体を製造するときに行っても良いし、支持体の製造後行っても良い。

## 【0039】

本発明の白血球選択除去フィルター材の形状は、液層で血液との接触を行うための接触頻度からみて、表面積が大きいことが望ましい。例を挙げると、不織布、繊維状、綿状、糸状、束状、簾状、織布等の繊維状構造体、スポンジ等の高分子多孔質体、あるいはビーズ状、ゲル状等の構造が挙げられる。特に白血球の吸着性、分離材としての取り扱い性からみて織布、不織布が好ましく、中でも白血球との多点的な接触が可能である点で不織布が最も好ましい。

## 【0040】

不織布などの繊維状構造体を用いる場合、繊維径が細胞吸着能力に寄与するため、有効な平均繊維径のものをを用いることが重要である。繊維径が大きすぎる場合には白血球の吸着量及び吸着速度が低下し、小さすぎる場合には血小板吸着量が増加する点から、本発明におけるフィルター材の平均繊維径の範囲は、 $0.5\ \mu\text{m}$ 以上 $50\ \mu\text{m}$ 以下が好ましい、更に好ましくは $1\ \mu\text{m}$ 以上 $40\ \mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは $2\ \mu\text{m}$ 以上 $35\ \mu\text{m}$ 以下である。

## 【0041】

なお、本発明における平均繊維径とは、以下の方法に従って求められる値をいう。すなわち、フィルター材を構成する1枚または複数枚の繊維体から実質的に均一と認められる部分をサンプリングし、走査電子顕微鏡などを用いて、写真に撮る。サンプリングに際しては、繊維体の有効濾過断面積部分を、1辺が $0.5\ \text{cm}$ の正方形によって区分し、その中から6ヶ所をランダムサンプリングする。ランダムサンプリングするには、例えば上記各部分に番地を指定した後、乱数

表を使うなどの方法で、必要ヶ所の区分を選べば良い。またサンプリングした各区分について、3ヶ所以上好ましくは5ヶ所以上を拡大倍率2500倍で写真に撮る。サンプリングした各区分について中央部分及びその近傍の箇所の写真を撮っていき、その写真に撮られた繊維の合計本数が100本を超えるまで写真を撮る。ここで直径とは、繊維軸に対して直角方向の繊維の幅をいう。測定した全ての繊維の直径の和を、繊維の数で割った値を平均繊維径とする。但し、複数の繊維が重なり合っており、他の繊維の陰になってその幅が測定できない場合、また複数の繊維が溶融するなどして、太い繊維になっている場合、更に著しく直径の異なる繊維が混在している場合、等々の場合には、これらのデータは削除する。

#### 【0042】

本発明の白血球選択除去フィルター材は少なくとも入口と出口を有する容器に充填して白血球の選択除去や、白血球除去を目的とする体外循環用として有効に用いられる。容器形状としては、入口と出口を有する容器であれば特に限定はないが、例を挙げると、白血球選択除去フィルター材を積層状に充填できる容器や、円柱状、三角柱状、四角柱状、六角柱状、八角柱状等の角柱状容器、更に、白血球選択除去フィルター材を円筒状に巻きこれを充填できる容器、または、血液の流れが円筒の外周より入り内側へと流れ、最も内側に集まり血液流出口より出ることを特徴とする容器等が良好な形状となる。更に、錘状等の断面積が入口から出口に向かうに従って、小さくなる形状を有する容器等も良好に用いられる。

#### 【0043】

本発明の白血球選択除去フィルター材の容器への充填密度は、容器中に該白血球選択除去フィルター材を充填した時の一定体積当たりの重さをいうが、該容器への該白血球選択除去フィルター材の充填密度は $0.05 \text{ g/cm}^3$ 以上 $0.5 \text{ g/cm}^3$ 以下が好ましい。更に白血球選択除去効率を上げ、目詰まりを抑制し、圧損の上昇を防ぎ流れをスムーズにする点より好ましい充填密度は $0.075 \text{ g/cm}^3$ 以上 $0.4 \text{ g/cm}^3$ 以下、最も好ましくは $0.1 \text{ g/cm}^3$ 以上 $0.35 \text{ g/cm}^3$ 以下である。

#### 【0044】

本発明の白血球選択除去フィルター材の容器への充填方法は、1種類のフィル

ター材のみを使用しても良いし、形状の異なるフィルター材を2種類以上使用しても良い。例えば、平均繊維径の異なる複数種のフィルター材を出口側に向かって徐々に繊維径が小さくなる様に配することや、また必要に応じ該フィルター材の入口側に微小凝集体除去を主な目的とした平均繊維径 $10\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下のプレフィルターを配しても構わない。また実際の血液フィルターでの製剤処理においては必要に応じ該フィルター材の出口側に偏流防止を主な目的とした平均繊維径 $10\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下のポストフィルターを配しても構わない。この場合、プレフィルターやポストフィルターも本発明のポリマーをコーティングしていても良い。

#### 【0045】

本発明の白血球選択除去フィルター材は、照射滅菌、湿熱滅菌、薬剤滅菌、ガス滅菌、乾熱滅菌等公知の方法で滅菌できるが、プライミング操作が簡便に実施できる点で充填液と共に湿潤状態で滅菌することが好ましい。更に好ましくは $\gamma$ 線、電子線等の放射線を照射する照射滅菌または高圧蒸気滅菌等の湿熱滅菌により良好に滅菌できる。本発明の白血球選択除去フィルター材は充填液と共に滅菌することが可能である。充填液は、ポリマーの劣化を起こさない液ならば何れの液体も良好に用いられるが、血液成分等に悪い影響を及ぼさない液である必要がある。好ましくは、PBS（－）液、ハンクス液等の培養液或いは緩衝液や生理食塩液、抗酸化剤含有液、純水等の液が良好に用いられる。更に好ましくはPBS（－）液、生理食塩液、純水等が良好に用いられる。最も好ましくは、生理食塩液が良好に用いられる。

#### 【0046】

本発明の白血球選択除去フィルター材は、溶出物が極めて少なく、血液、すなわち濃厚赤血球製剤、濃厚血小板製剤、乏血小板血漿製剤、末梢血、リンパ液、骨髓液等の白血球、血小板を含む血球浮遊液から、白血球を選択的に除去することができるため、血液製剤中の白血球選択除去用や、体外循環による白血球選択除去用として有効かつ安全に使用することができる。特に、水溶液中で長時間接触してもフィルター材の変化が少なく、安定であることから、血液の大量処理を目的とした体外循環による白血球選択除去用として有効に使用することができる。

## 【0047】

以下に本発明の実施例を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

## 【実施例1】

## (ポリマーの合成)

コーティングにより白血球選択除去フィルター材を製造する場合に用いるポリマーの合成方法の1例を示す。エタノール(277ml)を還流装置を設置した反応容器に入れ、73℃で1時間窒素でバブリング・溶液の攪拌を行った後に窒素雰囲気を維持したまま、重合性モノマーを120分かけて系中に滴下し、並行して開始剤溶液を300分かけて系中に滴下し、開始剤溶液滴下完了後2時間さらに重合を行った。重合性モノマーとしてはアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマーに該当するメトキシジエチレングリコールメタクリレート(以下MDGと略す)を4.8g(25.5mmol)、及び強疎水性重合性モノマーに該当するメチルメタクリレート(以下MMAと略す)を4.3g(42.6mmol)、及び弱疎水性重合性モノマーに該当する2-ヒドロキシイソブチルメタクリレート(以下HBMAと略す)を2.7g(17.0mmol)を含む液体である。つまり各重合性モノマーの仕込み量は、MDGが30mol%、MMAが50mol%、HBMAが20mol%である。開始剤溶液は、アゾビスジメチルバレロニトリル(以下V-65と略す)を0.034g含むエタノール溶液である。重合溶液を純水に滴下しポリマーを析出させ回収し、析出したポリマーを細断したものを再度純水に投入して1時間攪拌することでポリマーの洗浄を行った。次に洗浄を完了したポリマーを60℃で真空乾燥させて目的のポリマーを得た。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところ、ほぼ仕込み比どおりであることを確認したことから、得られたポリマーの $\sigma$ 値をFedors法により算出したところ10.29であった。また、GPC測定による重量平均分子量は $6.8 \times 10^5$ であった。

## 【0048】

## (フィルター材の作成方法)

白血球選択除去フィルター材の作成方法を次に示す。得られたポリマー1gをエ

タノールと純水の混合溶媒 100 ml (エタノール: 水 = 70 : 30) に溶解させ、その溶液に、ポリエチレンテレフタレート製不織布を浸漬させ、余分な液を除去した後に室温で 16 時間乾燥させて目的のフィルター材を得た。フィルター材を構成する支持体の  $\sigma$  値は 10.30、フィルター材の平均繊維径  $2.7 \mu\text{m}$ 、目付  $90 \text{ g/m}^2$ 、厚み  $0.42 \text{ mm}$  であった。

#### 【0049】

##### (溶出物試験)

次に溶出物試験方法を記述する。容量 200 mL の容器に作成したフィルター材 15 g、充填液として生理食塩液を充填した状態でガンマ線滅菌 (照射線量 25 kGy) を実施した。その後実際に医療用具を保管する場合に考えられる温度範囲での溶出物を確認するために、 $25^\circ\text{C}$  で 24 時間保存した後  $4^\circ\text{C}$  で 24 時間保存した。保存後の充填液の外観を観察したところ無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。

#### 【0050】

##### (血液性能試験)

次に白血球除去率および血小板回収率を評価する試験方法を記述する。作成したフィルター材を直径 6.8 mm の円形に切断し、入口と出口を有する容量 1 mL のカラムに 8 枚を積層した。充填液として生理食塩液を充填した状態でガンマ線滅菌 (照射線量 25 kGy) を実施し、性能評価用カラムを作成した。抗凝固剤として ACD-A を添加したヒト新鮮血液 (白血球数:  $4,500 \sim 8,400 / \mu\text{L}$ 、血小板数:  $150,000 \sim 440,000 / \mu\text{L}$ 、血液: ACD-A = 8 : 1) 3 mL をシリンジポンプを用いて  $0.5 \text{ mL/分}$  の一定流速でカラム入口より流し、処理後の血液を回収した。カラム通過前後の血液中の白血球濃度及び血小板の濃度を自動血球数測定装置 (東亜医用電子株式会社 Sysmex SF-3000) にて測定し、白血球の除去率及び血小板の回収率を下式により求めた。

$$\text{白血球除去率 (\%)} = (1 - \text{出口側血液の白血球濃度} / \text{入口側血液の白血球濃度}) \times 100$$

$$\text{血小板回収率 (\%)} = (\text{出口側血液の血小板濃度} / \text{入口側血液の血小板濃度}) \times$$

100

結果は、白血球除去率 97.5%、血小板回収率 85.0%であり選択的な白血球除去が可能であった。

## 【0051】

## 【実施例 2】

各モノマーの仕込み量を MDG 40.0mol%、MMA 50.0mol%、HBMA 10.0mol%、とした以外は、実施例 1 と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析を NMR 測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認したことから、得られたポリマーの  $\sigma$  値を Fedors 法により算出したところ 10.04 であった。また、GPC 測定による重量平均分子量は  $8.7 \times 10^5$  であった。

得られたポリマーを用いて実施例 1 と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材を構成する支持体の  $\sigma$  値は 10.30、フィルター材の平均繊維径  $2.7 \mu\text{m}$ 、目付  $90 \text{ g/m}^2$ 、厚み  $0.42 \text{ mm}$  であった。

作成したフィルター材を用いて実施例 1 と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。また、白血球除去率 97.0%、血小板回収率 85.0%であり選択的な白血球除去が可能であった。

## 【0052】

## 【実施例 3】

実施例 1 で得られたポリマー 1 g をエタノールと純水の混合溶媒 100 ml (エタノール:水=70:30) に溶解させ、その溶液に、ポリプロピレン製不織布を浸漬させ、余分な液を除去した後に室温で 16 時間乾燥させてフィルター材を作成した。フィルター材を構成する支持体の  $\sigma$  値は 7.90、フィルター材の平均繊維径  $2.6 \mu\text{m}$ 、目付  $80 \text{ g/m}^2$ 、厚み  $0.51 \text{ mm}$  であった。

作成したフィルター材を用いて実施例 1 と同様な方法で溶出物試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。

作成したフィルター材を直径 6.8 mm の円形に切断し、入口と出口を有する容

量1mLのカラムに13枚を積層した以外は、実施例1と同様の方法で血液性能試験を実施した。白血球除去率96.5%、血小板回収率78.0%であり選択的な白血球除去が可能であった。

#### 【0053】

##### 【実施例4】

各モノマーの仕込み量をMDG20.0mol%、MMA60.0mol%、HBMA20mol%とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認したことから、得られたポリマーの $\sigma$ 値をFedor's法により算出したところ10.31であった。また、GPC測定による重量平均分子量は $9.2 \times 10^5$ であった。

得られたポリマーを用いて実施例3と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材を構成する支持体の $\sigma$ 値は7.90、フィルター材の平均繊維径 $2.6 \mu\text{m}$ 、目付 $80 \text{ g/m}^2$ 、厚み $0.51 \text{ mm}$ であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。また、白血球除去率98.5%、血小板回収率89.4%であり選択的な白血球除去が可能であった。

#### 【0054】

##### 【実施例5】

強疎水性基を有する重合性モノマーとしてn-ブチルメタクリレート（以下BMAと略す）、弱疎水性基を有する重合性モノマーとして2-ヒドロキシイソプロピルメタクリレート（以下HPMAと略す）を使用し、各モノマーの仕込み量をMDG20mol%、BMA50mol%、HPMA30mol%とした以外は実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認したことから、得られたポリマーの $\sigma$ 値をFedor's法により算出したところ10.46であった。また、GPC測定により重量平均分子量は $1.1 \times 10^5$ であった。得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を

作成した。フィルター材を構成する支持体の $\sigma$ 値は10.30、フィルター材の平均繊維径 $2.7\mu\text{m}$ 、目付 $90\text{g}/\text{m}^2$ 、厚み $0.42\text{mm}$ であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。また、白血球除去率93.8%、血小板回収率83.7%であり選択的な白血球除去が可能であった。

#### 【0055】

##### 【比較例1】

各モノマーの仕込み量をMDG 5.0mol%、MMA 5.0mol%、HPMA 90.0mol%とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認したことから、得られたポリマーの $\sigma$ 値をFedor's法により算出したところ12.39であった。また、GPC測定による重量平均分子量は $3.2 \times 10^5$ であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材を構成する支持体の $\sigma$ 値は10.30、フィルター材の平均繊維径 $2.7\mu\text{m}$ 、目付 $90\text{g}/\text{m}^2$ 、厚み $0.42\text{mm}$ であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。また、白血球除去率93.3%、血小板回収率3.1%であり、血小板回収率が低値を示した。

#### 【0056】

##### 【比較例2】

ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマーとしてメトキシノナエチレングリコールメタクリレート（以下MNGと略す）を使用し、各モノマーの仕込み量をMNG 65.0mol%、MMA 35.0mol%とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認したことから、得られたポリマーの $\sigma$ 値をFedor's法により算出したところ9.64で



あった。また、GPC測定による重量平均分子量は $2.2 \times 10^5$ であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材を構成する支持体の $\sigma$ 値は10.30、フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 $90 \text{ g/m}^2$ 、厚み $0.42 \text{ mm}$ であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。また、白血球除去率99.5%、血小板回収率52.0%であり、血小板回収率が低値を示した。

#### 【0057】

##### 【比較例3】

モノマーの仕込み量をアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマーに該当するメトキシエチレングリコールメタクリレート（以下MEGMと略す）100.0mol%とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの $\sigma$ 値をFedors法により算出したところ9.76であった。GPC測定による重量平均分子量は $9.1 \times 10^4$ であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 $90 \text{ g/m}^2$ 、厚み $0.42 \text{ mm}$ であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。また、血液性能は、白血球除去率98.3%、血小板回収率19.1%であり、血小板回収率が低値であった。

#### 【0058】

##### 【比較例4】

各モノマーの仕込み量をMDG 5.0mol%、MMA 50.0mol%、HBMA 45.0mol%とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認したことから、得られたポリマーの $\sigma$ 値をFedors法により算出したところ10.89であった。また、GPC測定によ

る重量平均分子量は  $1.2 \times 10^5$  であった。

得られたポリマー 1 g をエタノールと純水の混合溶媒 100 ml (エタノール : 水 = 70 : 30) に溶解させ、その溶液にセルロース製不織布を浸漬させ、余分な液を除去した後に室温で 16 時間乾燥させてフィルター材を作成した。フィルター材を構成する支持体の  $\sigma$  値は 15.65、フィルター材の平均繊維径  $4.1 \mu\text{m}$ 、目付  $18 \text{ g/m}^2$ 、厚み  $0.1 \text{ mm}$  であった。

作成したフィルター材を用いて実施例 1 と同様な方法で溶出物試験を実施した。滅菌保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。

作成したフィルター材を直径 6.8 mm の円形に切断し、入口とで出口を有する容量 1 mL のカラムに 28 枚を積層した以外は、実施例 1 と同様な方法で血液性能試験を実施した。白血球除去率 85.1%、血小板回収率 45.4% であり、血小板通過率が低値を示した。

#### 【0059】

以上の結果を表 1 にまとめた。

#### 【表 1】

項目	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
ポリアルキレンオキシド 鎖を有する重合性モノマ ー含量 (モル%)	30	40	30	20	20	5	35	100	5
強疎水性重合性モノマ ー含量 (モル%)・・・A	50	50	50	60	50	5	65	0	50
弱疎水性重合性モノマ ー含量 (モル%)・・・B	20	10	20	20	30	90	0	0	45
$B \times 100 / (A+B)$ (モル%)	28.6	16.7	28.6	25.0	37.5	94.7	0	0	47.4
ポリマーのσ値	10.29	10.04	10.29	10.31	10.46	12.39	9.64	9.76	10.87
支持体のσ値	10.30	10.30	7.90	7.90	10.30	10.30	10.30	10.30	15.65
溶出物試験における 充填液の外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	白濁	白濁	白濁	白濁
血液性能試験における 白血球除去率 (%)	97.5	97.0	96.5	98.5	93.8	93.3	99.5	98.3	85.1
血小板回収率 (%)	85.0	85.0	78.0	89.4	83.7	3.1	52.0	19.1	45.4

表1から明らかなように、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットと疎水性重合性モノマー由来のユニットよりなる非イオン性ポリマーを表面に保持したフィルター材において、前記疎水性重合性モノマーを強疎水性重合性モノマーと弱疎水性重合性モノマーの2種類とし、更に前記ポリマーと前記ポリマーを保持する支持体の $\sigma$ 値が特定範囲内にあるフィルター材は、溶出物が少なく、選択的な白血球除去が可能であったのに対し、その条件を満たさないフィルター材では、溶出物試験、血液性能試験いずれも満足できない結果であった。

#### 【0060】

##### 【発明の効果】

本発明の白血球選択除去フィルター材は、従来の白血球選択除去フィルター材が水溶液中に溶出しやすいという問題点を有するのを克服し、かつ、血液から、血小板の損失を極めて少なく抑えつつ、白血球を選択的に効率よく除去することができるため、少なくとも入口と出口を有する容器に充填して、血液製剤用白血球選択除去器や、体外循環用白血球選択除去器として有効に用いられる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 水溶液中に溶出し難く、かつ、ヒト全血から、血小板の損失を極めて少なく抑えつつ、白血球を選択的に効率よく除去することができる白血球選択除去フィルター材を提供すること。

【解決手段】 支持体の少なくとも表面にポリマーを保持させてなる、白血球選択除去フィルター材において、ポリマーが、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットと疎水性重合性モノマー由来のユニットよりなる非イオン性ポリマーであって、該疎水性重合性モノマーを、強疎水性重合性モノマーと弱疎水性重合性モノマーとの2種類から構成し、かつ前記ポリマーの溶解度因子 ( $\sigma$  値) を 10.0 以上 11.5 以下、前記ポリマーを保持する支持体の  $\sigma$  値を 7.0 以上 15.0 以下にすることによって、上記の課題が解決できた。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-176333
受付番号	50200879589
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成14年 6月21日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 6月17日

次頁無

特願 2002-176333

出願人履歴情報

識別番号

[000116806]

1. 変更年月日 1990年 8月31日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号  
氏 名 旭メディカル株式会社
2. 変更年月日 1998年 6月11日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 東京都千代田区神田美土代町9番地1  
氏 名 旭メディカル株式会社